

Primární aldosteronizmus

A. Tokárčiková

IV. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a FN L. Pasteura Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Ivan Tkáč, Ph.D.

Práca bola prednesená na XIII. memoriáli prof. MUDr. Františka Póra 25. apríla 2006 v Košiciach.

Súhrn: Primárny aldosteronizmus (PA) je vyvolaný autonómnou nadprodukciou aldosterónu bunkami zona glomerulosa nadobličiek, je to najčastejšia forma endokrinnnej hypertenzie. Morfológickým podkladom sú tumorózne alebo hyperplastické zmeny nadobličiek. Syndróm sa delí na viacero dobre definovaných patogenetických variantov. Liečba je medikamentózna alebo operačná. Úspech liečby artériovej hypertenzie (AH) závisí na správnosti určenia variantu PA a trvaní klinických prejavov.

Kľúčové slová: primárny aldosteronizmus – patogenetické varianty – medikamentózna liečba – adrenalectómia

Primary aldosteronism

Summary: Primary aldosteronism is caused by autonomous overproduction of aldosterone in the adrenocortical cells of zona glomerulosa. It is the most frequent form of endocrine hypertension. The morphologic base of this disorder are tumorous, or hyperplastic changes of the adrenal gland. Syndrome is divided into more well-defined pathogenetic forms. Therapy that we use is conservative, or surgical. Success of treatment depends on the correct diagnosis of pathogenetic form and on the duration of hypertension.

Key words: primary aldosteronism – pathogenetic forms – drug therapy – adrenalectomy

Úvod

Primárny aldosteronizmus (PA) je najčastejšou príčinou endokrinnnej podmienenej artériovej hypertenzie (AH) [1]. Je to ochorenie vyvolané autonómnou nadprodukciou aldosterónu (A) bunkami zona glomerulosa kôry nadobličiek nezávisle na regulačných mechanizmoch. Základnými charakteristikami PA sú artériová hypertenzia, hypokaliémia, suprimovaná plazmatická renínová aktivita (PRA) a zvýšená exkrécia aldosterónu (A) [2,3]. Už od popisu PA J. Connom v roku 1954 bolo zrejmé, že syndróm nie je jednotný, ale člení sa na viacero patogenetických foriem. Úspešnosť liečby PA je ovplyvnená dĺžkou trvania AH a presnosťou určenia patogenetického variantu.

Prevalencia

Údaje jednotlivých autorov o výskyte PA sa líšia podľa sledovanej populácie od 0,5 % u neselektovaných hy-

pertonikov až po 20 % u selektovaných chorých na špecializovaných pracovištiach [4]. Pri skríningu PA v populácii hypertonikov s vyššetrením pomeru A/PRA bez prerušenia antihypertenzívnej liečby je prevalencia 5–13 % [2]. Zvyšuje sa so závažnosťou AH. V prvom štádiu AH je jeho výskyt 2 %, v druhom 8 % a v treťom štádiu až 13 % [7].

Patogenéza

Základným patogenetickým mechanizmom PA je autonómna nadprodukcía A, ktorá spätnou väzbou tlmí renín-angiotenzínový systém. Príčinou AH je aldosterónom podmienená zvýšená reabsorpcia sodíka v distálnom tubule obličky zámenou za vodík a kálium s následným zvýšením intravaskulárneho objemu. Straty kálie majú trvalý progredujúci charakter, retencia sodíka je prechodná, v plazme chorých sa zisťujú zvýšené hladiny atriálneho nátriuretického peptidu (ANP). Dôsledkom týchto zmien

vnútorného prostredia je metabolická alkalóza [3].

Morfológickým podkladom PA sú tumorózne alebo hyperplastické zmeny nadobličiek. Jednotlivé subtypy PA a ich výskyt sú uvedené v tab. 1 [5].

Rozlíšenie jednotlivých patogenetických foriem má zásadný význam pre správny výber liečby.

Klinické prejavy

Sú nešpecifické, AH sa manifestuje prakticky u 100 % chorých, hypokaliémiu zistíme maximálne u polovice postihnutých [1]. EKG abnormality, svalová slabosť, polyúria, bolesti hlavy, polydipsia, parestézie, poruchy zraku, únava, intermitentné paralýzy, myalgie sa vyskytujú nekonštantne. Symptómy súvisiace s hypokaliémiou sa častejšie vyskytujú u žien. Vysoká incidencia periodickej paralýzy je často popisovaná v Číne (až 42 %). U detí sa PA vyskytuje zriedkavo, môže viesť ku poruche rastu [5]. Nejestvuje priama

korelácia medzi hodnotami krvného tlaku alebo hormonálnou aktivitou a rozvojom hypertrofiie myokardu [6]. Riziko poškodenia srdca a obličiek je však vyššie ako pri esenciálnej AH. Hypertenzia je zvyčajne stredne závažná až závažná, diurnálny rytmus tlaku krvi (TK) je zachovaný s menšími nočnými poklesmi. PA je príčinou rezistentnej AH až u 20 % prípadov, rezistenciou rozumieme nedostatočnú sanáciu TK pri liečbe aspoň trojkombináciou hypotenzív [7]. U 5–24 % pacientov najmä s idiopatickým hyperaldosteronizmom a pozitívnou rodinnou anamnézou diabetes mellitus zisťujeme poruchu metabolizmu glycidov pri hypokaliémii s porušenou sekréciou inzulínu [8]. Najčastejšie sa diagnostikuje v 3.–6. decéniu.

Diagnostické postupy

Môžeme ich rozčleniť do 3 základných na seba nadväzujúcich postupov:

- A. skríningové testy
- B. konfirmačné testy
- C. určenie subtypu PA.

A. Skríningové testy

Spontánna hypokaliémia nie je dobrým skríningovým testom, pretože 20–50 % chorých s PA je normokaliemických [9,10]. Skríningová hodnota vyšetrenia PRA je tiež limitovaná, až 30 % chorých s esenciálnou hypertenziou je „nízkoreninových“ [11]. Najsensitívnejším skríningovým vyšetrením je stanovenie pomeru plazmatického aldosterónu ku renínovej aktivite (A : PRA) u ambulantného pacienta, najvhodnejšie o 8. hodine dopoludnia, nie nalačno, bez nutnosti vysadenia hypotenzívnej liečby [1–3,10,11]. Minimálne 6-týždňové vysadenie liečby pred skríningom je nevyhnutné iba pri spironolaktone, eplerenone a hormonálnej antikoncepcii alebo hormonálnej substitučnej liečbe. Táto medikácia absolútne interferuje s vyšetrením A : PRA. Pred odberom by mal mať chorý kaliémiu aspoň 3,5 mmol/l a primeraný prívod kuchynskej soli v diéte [5]. Problematické je hodnotenie tohto po-

Tab. 1. Primárny aldosteronizmus.

Subtyp	Prevalencia (%)
• A produkujúci adenóm (APA)	60
• Idiopatický hyperaldosteronizmus (IHA)	34
• A produkujúci karcinóm	< 1
• Angiotenzín II-responzívny adenóm	5
• Primárna adrenálna hyperplázia (PAH)	< 1
• Glukokortikoidmi supresibilný hyperaldosteronizmus (familiárny hyperaldosteronizmus typ I)	< 1
• Familiárny hyperaldosteronizmus typ II	neznáma
• Ektopický A produkujúci adenóm, alebo karcinóm	raritný

Tab. 2. Rozlíšenie hlavných foriem PA.

IHA	APA
• 18-OH-kortikosterón v plazme: < 65 ng/dl	> 65 ng/dl
• vzostup plazmatického aldosterónu v stoji: > 30 %	< 30 %
• pomer aldosterón/kortizol: podobný bilaterálne (separované adrenálne odbery)	↑ na strane adenómu
• scintigrafia nadobličiek: bilaterálne vychytávanie	unilaterálne vychytávanie
• CT nadobličiek (menej presné): bilaterálne zväčšenie	unilaterálne zväčšenie

meru pri renálnej insuficiencii. Pri **A (ng/dl) : PRA (ng/ml/hod.) > 20** a **A ≥ 15 ng/dl** bol APA diagnostikovaný správne u 90 % operovaných. Skríning PA by mal byť realizovaný u chorých s hypertenziou a hypokaliémiou, spontánnou aj po diuretikách, pri rezistentnej a suponovanej sekundárnej AH a adrenálnom incidentalóme s hypertenziou [2].

B. Konfirmačné testy

Realizujeme ich v prípade zistenia vysokého pomeru A : PRA, sú potvrdením nadmernej neadekvátnej sekrécie A. V prípade nutnosti hypotenzívnej liečby je možné podávať blokátory kalciového kanála, alfa-blokátory a beta-blokátory, ktoré málo ovplyvňujú získané výsledky [2], vhodné je aj podávanie urapidilu a metyldopy [8]. Neprimeranosť sekrécie A potvrdzujú supresné testy.

Nadmerná perorálna soľná záťaž, intravenózne podávanie fyziologického roztoku ani aplikácia fludrokortisonu nesuprimujú hladiny A a neznižujú exkréciu A močom. Fludrokortisonový a soľné záťažové testy musíme realizovať opatrne pri závažnej AH, kontrindikované sú pri srdcovom zlyhaní [12].

C. Určenie subtypu PA

Pre výber adekvátnej liečby je nevyhnutné správne diagnostikovať morfológický podklad PA.

Vzhľadom na frekvenciu výskytu jednotlivých foriem sa diferenciálna diagnostika sústreďuje na rozlíšenie APA a IHA. Charakteristické známky týchto dvoch najčastejšie sa vyskytujúcich subtypov sú uvedené v tab. 2 [1].

Najčastejšie používanou zobrazovacou metódou pri určovaní subtypu PA je vyšetrenie nadobličkových oblastí počítačovou tomografiou (CT), jej senzitivita sa však znižuje pri adenómoch menších ako 1 cm. Ak sa zistí unilaterálny makroadenóm (> 1 cm) a normálna morfológia druhej nadobličky u chorého s PA mladšieho ako 40 rokov, s veľkou pravdepodobnosťou ide o APA, indikovaná je adrenalectómia, u starších chorých sa častejšie nájdu afunkčné adenómy [2]. APA sú zvyčajne menšie ako 2 cm, častejšie sa vyskytujú v ľavej nadobličke [8]. Pri ložisku väčšom ako 3–5 cm a nadprodukcii aj iných steroidných hormónov musíme myslieť na karcinóm nadobličky [8,13]. Ak CT vyšetrenie zobrazí normálne vyzerajúce nadobličky,

neveľké zhrubnutie ramienka, unilaterálny adenóm menší ako 1 cm, alebo bilaterálne makroadenómy, je indikovaná selektívna katetrizácia nadobličkových vén [8]. Táto metóda je referenčným štandardom na odlíšenie unilaterálnej nadprodukcie A od bilaterálnej. Na utlmenie zmien stresom vyvolanej adrenokortikálnej sekrécie sa separované odbery realizujú po podaní syntetického kortikotropínu (ACTH). „Kortizolom korigovaný“ strannový rozdiel aldosteronémie $> 4 : 1$ potvrdzuje unilaterálnu nadprodukciu A a je indikáciou na operačné riešenie [2].

V rámci diferenciálnej diagnostiky nesmieme zabudnúť na odlíšenie nasledujúcich stavov:

- nízkorenínová artériová hypertenzia
- sekundárny aldosteronizmus
- Bartterov syndróm
- Liddlov syndróm
- primárny hyperreninizmus
- hypersekrécia deoxykortikosterónu
- syndróm zjavného nadbytku mineralokortikoidov [8].

Liečba

Adrenalektómia je liečbou voľby pre APA, angiotenzín II-responzívny adenóm, PAH a A produkujúci karcinóm. Hodnoty TK nižšie ako 140/90 mm Hg bez hypotenzívnej liečby 6–12 mesiacov po operácii sa popisuje u 35–50 % chorých [14]. Súčasťou predoperačnej prípravy je 3–4-týždňová liečba spironolaktómom v dávke 200–400 mg, ktorá stabilizuje hodnoty TK a kaliémie [8]. U pacientov adrenalektomovaných pre A produkujúci karcinóm podávame adrenolytikum mitotan. Rodinná anamnéza hypertenzie, trvanie a závažnosť AH pred operáciou, chýbanie predoperačnej odpovede na liečbu spironolaktómom a zväčšenie kontralaterálnej nadobličky sú prediktormi pretrvávania AH po adrenalektómii [15]. Liekom voľby pri IHA je

spironolaktón, kompetitívny antagonist A, v dávke 100–500 mg/deň. V prípade jeho nežiadúcich účinkov (erektálna dysfunkcia, znížené libido, bolestivá gynecomastia u mužov, nepravidelnosti menštruačného cyklu) môžeme podávať amilorid (blokátor sodíkového kanála v distálnom nefróne) v dávke 5–15 mg 2krát denne [14]. Eplerenone, selektívny kompetitívny antagonist aldosterónu, by sme mohli podávať pacientom s intoleranciou spironolaktónu. Na túto indikáciu však zatiaľ nie je u nás registrovaný. Glukokortikoidmi supresibilný aldosteronizmus liečime podávaním 0,5 až 0,75 mg dexametazónu denne, účinným hypotenzívom pri tejto forme PA je tiež amilorid [8].

Záver

PA je najčastejšie sa vyskytujúcou formou endokrinne podmienenej AH s možnosťou jej vyliečenia pri správnej diagnostike a liečbe. Je častou príčinou rezistentnej AH, môže sa vyskytovať familiárne, v nižších vekových skupinách, poškodenie cieľových orgánov je závažnejšie ako u esenciálnej hypertenzie. Tieto skutočnosti sú dostatočným dôvodom na realizáciu skríningu PA v populácii hypertonikov. Dôležitou podmienkou úspešnej liečby týchto chorých je aj časový faktor, pretože s dĺžkou trvania tohto ochorenia klesá kurabilita AH.

Literatúra

1. Widimský J jr, Zelinka T. Endokrinná hypertenze. In: Widimský J et al. Hypertenze. Praha: Triton 2004: 518–540.
2. William FY jr. Adrenal Cortex Hypertension. In: Oparil S, Weber MA. Hypertension. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 792–806.
3. Tokárčiková A. Endokrinne podmienené hypertenzie. In: Jonáš P et al. Artériová hypertenzia v praxi. Košice: Maxdorf 2001: 212–225.
4. Balažovjeh I. Hypertenzie podmienené ochorením nadobličky. In: Balažovjeh I.

Artériová hypertenzia. Martin: Osveta 1999: 322–331.

5. Edwards ChRW. Primary Mineralocorticoid Excess Syndromes. In: DeGroot LJ, Jameson JL et al. Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Company 2001: 1820–1844.
6. Janota T, Widimský J, Král J et al. Structural heart changes in primary hyperaldosteronism and their reversibility. Eur Heart J 1998; 19: 423.
7. Calhoun DA. Resistant Hypertension. In: Oparil S, Weber MA. Hypertension. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 616–623.
8. Kreze A sr. Hyperfunkcia kôry nadobličiek. In: Kreze A et al. Všeobecná a klinická endokrinológia. Bratislava: AEP 2004: 373–392.
9. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertension: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1863–1867.
10. Ganguly A. Primary aldosteronism. New Engl J Med 1998; 339: 1828–1834.
11. Vallotton MB. Primary aldosteronism. Part I. Diagnosis of primary aldosteronism. Clinical Endocrinology 1996; 45: 47–52.
12. Streeten DHP, Anderson GH jr. Aldosterone disorders. In: Moore WT, Eastman RC. Diagnostic endocrinology. St. Louis: Mosby 1996: 283–298.
13. Puccini M, Iaconi P et al. Conn Syndrome: 14 Year's Experience from Two European Centres. Eur J Surg 1998; 164: 811–817.
14. Dluhy RG, Lawrence JE, Williams GH. Endocrine Hypertension. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S et al. Philadelphia: WB Saunders 2003: 552–585.
15. Proye ChAG, Mulliez EAR et al. Essential hypertension: First reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? Surgery 1998; 124: 1128–1133.

MUDr. Anna Tokárčiková
www.medic.upjs.sk
e-mail: tokarcikova@seznam.cz

Doručeno do redakcie: 7. 4. 2007